**Bescheinigung** *EP 99/8966*

Herr Hassan J o m a a in Gießen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung"

am 25. November 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 F und A 61 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 14. Dezember 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Zeichen: 198 54 403.0

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Hassan Jomaa, Gießen

15390

Phosphororganische Verbindungen und ihre Verwendung

Die Erfindung betrifft phosphororganische Verbindungen sowie ihre Salze, Ester und Amide und ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, und ihre Verwendung als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen. Erfindungsgemäß umfassen die phosphororganischen Verbindungen Phosphinoylderivate, Phosphinsäurederivate und Phosphonsäurederivate.

Es besteht ein starker Bedarf, für die Bereicherung der Behandlung von Mensch und Tier sowie den Schutz von Pflanzen Mittel bereitzustellen, die nicht nur eine starke Wirksamkeit besitzen, sondern auch im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln verringerte Nebenwirkungen zeigen und damit eine geringere Gesundheitsgefahr für den Menschen bedeuten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, eine Substanz bereitzustellen, die bei Infektionen durch Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten bei Menschen und Tieren und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen einsetzbar ist und die oben angegebenen Bedingungen erfüllt.

Diese Aufgabe wird in völlig überraschender Weise durch die in Anspruch 1 definierte Stoffgruppe gelöst. Diese Stoffgruppe zeigt eine antiinfektiöse Wirkung gegen Viren, bestimmte Bak-

terien, Pilze, ein- und mehrzellige Parasiten.

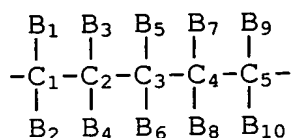
Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I):



in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-9</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX<sub>1</sub> und OX<sub>2</sub> besteht,

wobei X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-9</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der A der folgenden Formel (II) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, wobei sowohl die C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxyresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder C<sub>1-26</sub>-Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX<sub>3</sub> und OX<sub>4</sub> besteht,

wobei  $X_3$  und  $X_4$  gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- $C_{1-26}$ -alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem  $C_{1-26}$ -Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Amide und Salze der Ester.

Insbesondere eignen sich die Verbindungen, die die folgende Formel (III) haben:



wobei  $X_1$  Wasserstoff ist und  $R_2$  ein Acylrest ist, besonders bevorzugt ein Formylrest oder Acetylrest ist.

Bevorzugt sind  $X_3$  und  $X_4$   $OX_3$  und  $OX_4$ , und  $X_3$  und  $X_4$  ein Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertes Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten. D.h. es werden die Salzverbindungen der phosphororganischen Verbindungen mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, Triethylaminsalz, Ethanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Ethylendiaminsalz, N,N'-Dibenzylethylen-

diaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen gebildet.

Bevorzugt besteht die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus drei Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ .

Ebenfalls sind Verbindungen bevorzugt, in denen die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht und  $B_7$  oder  $B_8$  oder beide eine Hydroxygruppe sind. In diesem Fall sind für  $R_3$  und  $R_4$  auch Methylengruppen bevorzugt.

Bevorzugt ist ferner, daß  $B_1$  und  $B_2$  zusammen eine Oxogruppe bilden. In diesem Fall besteht die Kohlenstoffkette in A aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ .

Bevorzugt ist ferner, daß  $B_7$  und  $B_8$  zusammen eine Oxogruppe bilden. In diesem Fall besteht die Kohlenstoffkette in A ebenfalls aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ .

Die Kohlenstoffkette besteht bevorzugt aus den 5 Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ , wobei  $B_1$  und  $B_2$  zusammen eine Oxogruppe bilden und mindestens ein Substituent von  $B_9$  oder  $B_{10}$  eine Hydroxylgruppe ist oder  $B_9$  und  $B_{10}$  zusammen ebenfalls eine Oxogruppe bilden.

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

„Acyl“ ist ein Substituent, der von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure, oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische

und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

Alkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

Alkenoyl (z. B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Alkylthioalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Ethylthioacetyl etc.)

Alkansulfonyl (z.B. Mesyl, Ethansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

Alkoxy-carbonyl (z.B. Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl, Isobutoxy-carbonyl etc.);

Alkylcarbamoyl (z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Alkyl)-thiocarbamoyl (z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.);

Alkylcarbamimidoyl (z.B. Methylcarbamimidoyl etc.);

Oxalo;

Alkoxalyl (z.B. Methoxalyl, Ethoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie Amino, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyloxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituierte Alkanoyl zu nennen.

Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Arylgruppe Phenyl, Toluy, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);

Aralkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);

Aralkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);

Aryloxyalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);

Arylthioalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);

Arylaminoalkanoyl (z.B. N-Phenylglycyl, etc.);

Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);

Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl



etc.);

Aralkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);

Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);

Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe bzw. den Alkanrest bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit besonderen Substituenten werden mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl und mit Hydroxy, Hydroxyimino, Dihalogenalkanoyloxyimino substituiertes Aralkanoyl angegeben sowie

Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);

Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.).

Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest verstanden, der von einer Säure mit heterocyclischer Gruppe stammt; dazu gehören:

Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocyclische Rest ein aromatischer oder aliphatischer 5-bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumindest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel ist (z.B. Thiophenyl, Furoyl, Pyrrolcarbonyl, Nicotinoyl etc.);

Heterocyclus-Alkanoyl, bei dem der heterocyclische Rest 5- bis

6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel aufweist (z.B. Thiophenyl-acetyl, Furylacetyl, Imidazolypropionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-methoxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acylreste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeignet für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

„Alkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

„Hydroxylalkyl“ ist ein gerad- oder verzweigtkettiger Alkylrest, der mindestens eine Hydroxylgruppe aufweist, bevorzugt ein oder zwei Hydroxylgruppen.

Zu „Alkenyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkenylgruppen, wie z.B. Vinyl, Propenyl (z.B. 1-Propenyl, 2-Propenyl), 1-Methylpropenyl, 2-Methylpropenyl, Butenyl, 2-Ethylpropenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Zu „Alkynyl“ gehören gerad- oder verzweigtkettige Alkynylgruppen.

Cycloalkyl steht vorzugsweise für ein ggfs. substituiertes C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl; als mögliche Substituenten sind u.a. Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen geeignet.

Aryl ist ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, wie Phenyl

Naphthyl usw., der ggf. einen oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann, wie Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Zu „Aralkyl“ gehören Mono-, Di-, Triphenylalkyle wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Ethoxy etc.), Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

Vorzugsweise können die Reste  $X_3$  und  $X_4$  so gewählt werden, daß Ester an der Phosphinogruppe oder Phosphonogruppe gebildet werden. Zu geeigneten Beispielen für solche Ester gemäß der Formeln (I) und (III) zählen geeignete Mono- und Diester, und zu bevorzugten Beispielen für solche Ester gehören Alkylester (z.B. Hexadecanylester, Octadecanylester etc.);

Aralkylester (Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroylalkylester (z.B. Phenacylester etc.); und Silylester (z.B. von Trialkylhalogensilyl, Dialkyldihalogensilyl, Alkyltrihalogensilyl, Dialkylarylhalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl, Dialkylaralkylhalogensilyl, Dialkoxydihalogensilyl, Trialkoxyhalogensilyl etc.) und dergleichen.

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formeln (I) und (III) können in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz organischer oder anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasser-

stoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Benzoesäure, etc. vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (III) lassen beispielsweise für Doppelbindungen enthaltende oder chirale Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_4$  oder A das Auftreten räumlicher Isomere zu. Die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen umfaßt alle räumlichen Isomere sowohl als Reinstoffe als auch in Form ihrer Mischungen.

Die phosphororganischen Verbindungen sind insbesondere für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier geeignet, die durch Viren, Bakterien, ein- und mehrzellige Parasiten und Pilze hervorgerufen werden.

Die Verbindungen sind gegen einzellige Parasiten (Protozoen) wirksam, insbesondere gegen Erreger der Malaria und der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

Sie sind daher insbesondere als Malariaprophylaxe und als Prophylaxe der Schlafkrankheit sowie der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose geeignet.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind insbesondere gegen die folgenden Bakterien einsetzbar:

Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der

Gattung *Propionibacterium*, insbesondere die Art *Propionibacterium acnes*,

Bakterien der Familie *Actinomycetaceae*, insbesondere der Gattung *Actinomyces*,

Bakterien der Gattung *Corynebacterium*, insbesondere die Arten *Corynebacterium diphtheriae* und *Corynebacterium pseudotuberculosis*,

Bakterien der Familie *Mycobacteriaceae*, der Gattung *Mycobacterium*, insbesondere die Arten *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* und *Mycobacterium avium*,

Bakterien der Familie *Chlamydiaceae*, insbesondere die Spezies *Chlamydia trachomatis* und *Chlamydia psittaci*,

Bakterien der Gattung *Listeria*, insbesondere die Art *Listeria monocytogenes*,

Bakterien der Art *Erysipelthrix rhusiopathiae*,

Bakterien der Gattung *Clostridium*,

Bakterien der Gattung *Yersinia*, der Spezies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*,

Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*,

Bakterien der Gattung *Brucella*,

Bakterien der Gattung *Bordetella*,

Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*,

Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*,

Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*,

Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*,

Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*,

Bakterien der Gattung *Actinobacillus*,

Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*,

Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*,

Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*,

Bakterien der Gattung *Dermatophilus*,

Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*,

Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*,

Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*,

Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*,

Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und

Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium*.

Damit eignen sich phosphororganischen Verbindungen und ihre Derivate zur Behandlung der Diphtherie, der Acne vulgaris, der Listeriosen, des Rotlaufs bei Tieren, der Gasbrand beim Mensch und beim Tier, Pararanschbrand bei Mensch und Tier, Tuberkulose bei Mensch und Tier, Lepra, und weitere Mykobakteriosen bei Mensch und Tier, der Paratuberkulose der Tiere, Pest, mesenterialen Lymphadenitis und Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier, Cholera, Legionärskrankheit, Borreliose bei Mensch und Tier, Leptospirosen bei Mensch und Tier, Syphilis, Campylobacter-Enteritiden bei Mensch und Tier, Moraxella-Keratokonjunc-

11.24.12.99

tivitis und Serositis der Tiere, Brucellosen der Tiere und des Menschen, Milzbrand bei Mensch und Tier, Aktinomykose bei Mensch und Tier, Streptotrichosen, Psittakose/Ornithose bei Tieren, Q-Fieber, Ehrlichiose.

Weiter ist der Einsatz nützlich bei der Helicobacter-Eradikationstherapie bei Ulcera des Magendarmtraktes.

Es können auch Kombinationen mit einem weiteren Antibiotikum zur Behandlung der obengenannten Erkrankungen eingesetzt werden. Für Kombinationspräparate mit anderen Antiinfektiva eignen sich insbesondere Isoniazid, Rifampicin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Protionamid und Dapson zur Behandlung der Tuberkulose.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind ferner insbesondere bei Infektionen mit folgenden Viren einsetzbar:

Parvoviridae: Parvoviren, Dependoviren, Densoviren,

Adenoviridae: Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren,

Papovaviridae: Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren,

Herpesviridae: Alle Herpesviren, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, alle humanen Herpesviren, humanes Herpesvirus 6, Humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8,

Poxviridae: Pockenviren, Orthopox-, Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren,

alle primär hepatotropen Viren, Hepatitisviren: Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-

Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren: sämtliche Hepatitisviren, Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren,

Picornaviridae: Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, He-

patitis-A-Virus, Aphthoviren,  
 Calciviridae: Hepatitis-E-Viren,  
 Reoviridae: Reoviren, Orbiviren, Rotaviren,  
 Togaviridae: Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus,  
 Flaviviridae: Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus,  
 Orthomyxoviridae: Alle Influenzaviren,  
 Paramyxoviridae: Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus,  
 Masernvirus, Mumpsvirus,  
 Rhabdoviridae: Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskuläres Stomatitisvirus,  
 Coronaviridae: Coronaviren,  
 Bunyaviridae: Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus,  
 Arenaviridae: Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus,  
 Retroviridae: Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren,  
 Filoviridae: Marburg- und Ebolavirus,  
 Slow-virus-Infektionen, Prionen,  
 Onkoviren und Leukämieviren.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen sind somit zur Bekämpfung folgender viraler Infekte geeignet:

Eradikation von Papillomaviren zur Vorbeugung von Tumoren, insbesondere von Tumoren der Geschlechtsorgane verursacht durch Papillomaviren beim Menschen, Eradikation von JC-Viren und BK-Viren, Eradikation von Herpesviren, Eradikation humaner Herpesviren 8 zur Behandlung der Kaposi-Sarkoma, Eradikation von Zytomegalie-Viren vor Transplantationen, Eradikation von Epstein-Barr-Viren vor Transplantation und zur Vorbeugung von Epstein-Barr-Viren-assoziierten Tumoren, Eradikation von Hepatitisviren zur Behandlung von chronischen Leber-Erkrankungen



und zur Vorbeugung von Lebertumoren und Leberzirrhosen, Eradikation von Cocksackieviren bei Kardiomyopathien, Eradikation von Cocksackieviren bei Diabetes-mellitus-Patienten, Eradikation von Immunschwäche-Viren in Mensch und Tier, Behandlung von Begleitinfektionen in AIDS-Patienten, Behandlung von Entzündungen viraler Genese des Respirationstraktes (Larynxpapillome, Hyperplasien, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Pneumonien), der Sinnesorgane (Keratokonjunktivitis), des Nervensystems (Poliomyelitis, Meningoenzephalitis, Enzephalitis, subakute sklerosierende Panenzephalitis, SSPE, progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Lymphozytäre Choriomeningitis), des Magen-Darm-Traktes (Stomatitis, Gingivostomatitis, Ösophagitis, Gastritis, Gastroenteritis, Durchfallerkrankungen), der Leber und des Gallensystems (Hepatitis, Cholangitis, hepatozelluläres Karzinom), des lymphatischen Gewebes (Mononukleose, Lymphadenitis), des hämatopoetischen Systems, der Geschlechtsorgane (Mumpsorchitis), der Haut (Warzen, Dermatitis, Herpes labialis, Fieberbläschen, Herpes Zoster, Gürtelrose), der Schleimhäute (Papillome, Konjunktivapapillome, Hyperplasien, Dysplasien), des Herz-Blutgefäß-Systems (Arteriitis, Myokarditis, Endokarditis, Perikarditis), des Nieren-Harnweg-Systems, der Geschlechtsorgane (Anogenitale Läsionen, Warzen, Genitalwarzen, spitzen Kondylome, Dysplasien, Papillome, Zervixdysplasien, Condylomata acuminata, Epidermodysplasia verruciformis), der Bewegungsorgane (Myositis, Myalgien), Behandlung der Maul- und Klauenseuche der Paarhufer, des Colorado-Zeckenfiebers, des Dengue-Syndroms, des hämorrhagisches Fiebers, der Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) und des Gelbfiebers.

Die beschriebenen Verbindungen, d.h. die phosphororganische Verbindungen nach Formel (I) und (III) und Ester und Amide derselben an der Phosphinogruppe sowie Salze derselben zeigen eine starke zytotoxische Wirksamkeit gegenüber ein- und mehrzelligen Parasiten, insbesondere gegenüber den Erregern der

Malaria und der Schlafkrankheit. Demgemäß sind die erfindungsgemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektionskrankheiten brauchbar, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze bei Mensch und Tier verursacht werden. Die Verbindungen sind auch für den Einsatz zur Vorbeugung von Erkrankungen, die durch Viren, Bakterien, Parasiten und Pilze hervorgerufen werden, insbesondere als Malariaprophylaxe und als Schlafkrankheitsprophylaxe geeignet.

Die erfindungsgemäßen phosphororganischen Verbindungen, hierzu gehören im allgemeinen pharmazeutisch verträgliche Salze, Amide, Ester, ein Salz eines solchen Esters, oder aber Verbindungen, die bei Applikation die erfindungsgemäßen Verbindungen als Stoffwechselprodukte oder Abbauprodukte bereitstellen, auch "Prodrugs" genannt, können für die Verabreichung in irgendeiner geeigneten Weise analog zu bekannten antiinfektiös wirkenden Mitteln (gemischt mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen Träger) zubereitet werden.

Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Verbindungen gehören Salze, die die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (I) und (III) in ihrer protonierten Form als Ammoniumsalz anorganischer oder organischer Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Zitronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, p-Toluolsulfonsäure, bilden.

Pharmazeutisch besonders geeignet sind auch die Salze, die durch geeignete Auswahl von  $X_3$  und  $X_4$  gebildet werden, wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoniumsalz, Ethanolaminsalz, Triethylaminsalz, Dicyclohexylaminsalz und Salze einer Aminosäure wie Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz.

Die Aktivität der Substanzen wird in einem Versuchssystem bestimmt. Dieses System beruht auf die Messung der Inhibition

des Wachstums von Bakterien, Parasiten, Viren, Pilze oder Pflanzen in vitro. Hierzu werden zum Teil Versuchsverfahren verwendet, die dem Fachmann bekannt sind.

Zum Beispiel wird zur Bestimmung der Antimalaria Aktivität die Inhibition des Wachstums von Malaria Parasiten in Blutkulturen bestimmt.

Die Bestimmung der antibakteriellen Aktivität beruht auf Messung der Hemmung von Bakterienwachstum auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Die Bestimmung der antiviralen Aktivität beruht auf Inhibition der Bildung von viralen Elementen in Zellkulturen.

Die Bestimmung der fungiziden Aktivität beruht auf Inhibition des Wachstums von Pilzen auf Nährböden und in Flüssigkulturen.

Einige der Mikroorganismen, die untersucht werden sollen, können nur in Tiermodellen untersucht werden. Hier werden die entsprechenden Modelle angewendet.

Substanzen, die eine Wirksamkeit in den in vitro Meßsystemen zeigen, werden in in vivo Modellen weiter untersucht. Die antiparasitäre, antivirale, fungizide oder antibakterielle Aktivität wird in den entsprechenden Tiermodelle weiter evaluiert.

Das Screening nach herbizider Aktivität wird mittels Algensystemen und Messung der Isoprenemission von Pflanzen unter Standardbedingungen bestimmt.

Die pharmazeutisch wirksamen Mittel können in Form von pharmazeutischen Zubereitungen in Dosierungseinheiten zubereitet werden. Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositori-

en und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder  $1/2$ ,  $1/3$  oder  $1/4$  einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays genannt. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyethylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusam-

11.2.12.99

mengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikrokapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Polyethylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester (z. B.  $C_{14}$ -Alkohol mit  $C_{16}$ -Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silikone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl,

11.04.12.99

Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Ethylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. ethoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyethylensorbit- und Sorbitan-Ester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Saccharin, enthalten.

Die Wirkstoffe der Formeln (I) und (III) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können außer den Verbindungen der Formel (I) und (III) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Verbindungen können mit bisher beschriebenen Substanzen mit antibakterieller, antiviraler, antimykotischer und antiparasitärer Eigenschaften verwendet werden. Hierzu gehören insbesondere Verbindungen, die bereits in der Therapie Anwendung gefunden haben oder noch angewendet werden. Hierzu sind insbesondere geeignet Stoffe, die in der in der Roten Liste oder in

11.2.99

Simon/Stille, Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis,

9. Auflage 1998 Schattauer Verlag, oder unter

<http://www.customs.treas.gov/imp->

[exp/rulings/harmoniz/hrml29.html](http://www.customs.treas.gov/imp-exp/rulings/harmoniz/hrml29.html) im Internet mitaufgeführt.

Insbesondere können die Derivate mit Penicilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilline, Isoxazolympenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin, Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin, Temocillin, Acyalaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin, Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefazolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxitin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-Guppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom, Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon, Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cefprozil, neue Oralcephalosporine mit erweitertem Spektrum, Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet, Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem, Biapenem, Aztreonam,  $\beta$ -Lactamase-Hemmer, Clavulansäure/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbactam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxylxin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Te-

11.04.12.99

rizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfing, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzophththyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Artesunate, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidine, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonat, Piperazin, Embonat.

Ferner können die phosphororganischen Verbindungen in den pharmazeutischen Mitteln in Kombination mit Sulfonamid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimethamin, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metronidazol, Praziquantel, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantele, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Piperazin, Pyrivinum, Metrifonat, Oxamniquin, Bithionol oder Suramin oder mehreren dieser Substanzen vorliegen.



Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die genannten Zubereitungen können bei Mensch und Tier entweder oral, rektal, parenteral (intravenös, intramuskulär, subkutan), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (Puder, Salbe, Tropfen) und zur Therapie von Infektionen in Hohlräumen, Körperhöhlen angewendet werden. Als geeignete Zubereitungen kommen Injektionslösungen, Lösungen und Suspensionen für die orale Therapie, Gele, Aufgußformulierungen, Emulsionen, Salben oder Tropfen in Frage. Zur lokalen Therapie können ophtalmologische und dermatologische Formulierungen, Silber- und andere Salze, Ohrentropfen, Augensalben, Puder oder Lösungen verwendet werden. Bei Tieren kann die Aufnahme auch über das Futter oder Trinkwasser in geeigneten Formulierungen erfolgen. Ferner können Gele, Pulver, Puder, Tabletten, Retard-Tabletten, Premixe, Konzentrate, Granulate, Pellets, Tabletten, Boli, Kapseln, Aerosole, Sprays, Inhalate bei Mensch und Tier angewendet werden. Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen in andere Trägermaterialien wie zum Beispiel Kunststoffe, (Kunststoffketten zur lokalen Therapie), Kollagen oder Knochenzement eingearbeitet werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) und (III) in Gesamtmengen von etwa 0,05 bis etwa 600, vorzugsweise 0,5 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 200, insbesondere 1 bis 60 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von

der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Patienten, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt.

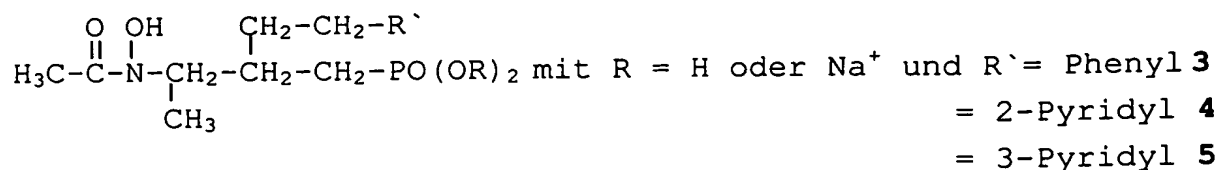
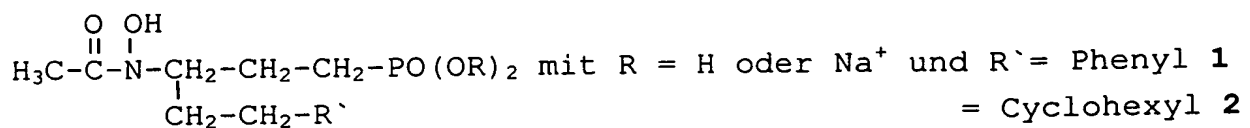
So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der obengenannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch den Fachmann aufgrund seines Fachwissens erfolgen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen bei Tieren zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragend als Bakterizide, Fungizide und Herbizide bei Pflanzen eingesetzt werden.

Prinzipiell weiß der Fachmann, wie er die erfindungsgemäßen Stoffe zu synthetisieren hat. Im folgenden werden einige Beispiele für Synthesen angegeben.

#### Mögliche Synthesewege für Verbindungen des Aussehen



Zu 1:

3-Oxobutylphosphonsäurediethylester (1a)

Nach Lit.: R.G. Harvey Tetrahedron 1966, 22, 2561-73 legt man in 30 ml Phenol 0.1 mol Vinylmethylketon und 0.125 mol Triethylphosphit vor und erwärmt unter Argon 24 h auf 100 °C. Die Reaktionslösung wird bis zu einer Temperatur von 110°C/6 Torr eingeeengt, wobei das verunreinigte Produkt **1a** mit in das Destillat übergeht. Die Reinigung erfolgt per Chromatographie an Silicagel mit Ether/Pentan im Verhältnis 1:1 als Laufmittel.

3-Oxo-5-phenylpentylphosphonsäurediethylester (1b)

Zu einer gerührten Suspension von 300 mmol Natriumhydrid, die mit n-Pentan gewaschen wurde, gibt man 250 ml THF und tropft bei Zimmertemperatur 280 mmol 3-Oxobutylphosphonsäurediethylester (**1a**) zu. Nach 2-stündigem Rühren bei gleicher Temperatur wird mit einer Eis/Kochsalz-Mischung gekühlt und 1.3 Äquivalente n-BuLi zugegeben. Nach weiteren 2 h Rühren bei 0°C gibt man 310 mmol Benzylbromid - gelöst in 50 ml THF - langsam zu. Man läßt auf Zimmertemperatur erwärmen, rührt weitere 3 h und versetzt mit 20 ml 1 molarer HCl. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegeben, 3 x mit je 100 ml Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalz-Lsg. gewaschen. Die Reinigung von **1b** erfolgt chromatographisch an Silicagel mit Methylenchlorid und Essigsäureethylester als Laufmittel.

(Reaktionsbedingungen vgl.: B. Resul, J. Stjernschantz, K. No, C. Liljebris, G. Selén, M. Astin, M. Karlsson, L.Z. Bito J. Med. Chem. 1993, 36, 243-248)

(1-Phosphonsäurediethylester)-5-phenyl-pentan-3-on-oxim (1c)

Zu einer Lösung von 18 mmol **1b** in 150 ml Ethanol gibt man 1.9 Äquivalente Hydroxylaminhydrochlorid und rührt 24 h. Dann quentscht man mit 100 ml Wasser und entfernt Ethanol und Teile von Wasser unter reduziertem Druck bis Oxim (**1c**) ausfällt. Das Produkt (**1c**) kann durch Umkristallisieren aus Ether gereinigt werden.

(Reaktionsbedingungen vgl.: T.M. Baltazor J. Org. Chem. 1980, 45, 2519-22 oder O. Tsuge et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987,

60, 2463-73)

3-N-(Hydroxylamino)-3-(2-phenylethyl)-propylphosphonsäure-diethylester (1d)

Natriumcyanohydridborat ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ) wird ohne weitere Reinigung eingesetzt. 4 mmol Oxim **1c**, gelöst in wenig Methanol, wird mit 2 Tropfen Bromcresol Grün versetzt und so lange 6 n KOH zuge- tropft, bis ein Farbumschlag von gelb nach grün zu beobachten ist. Man gibt 3 mmol  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  zu, rührt 3 h bei RT und quencht tropfenweise mit Methanol/HCl bis ein Farbumschlag von grün nach gelb beobachtet wird. Die Reaktionsmischung gibt man in 10 ml Wasser und stellt mit 6 n KOH einen pH-Wert > 10 ein. Nach Sättigung der wäßrigen Phase mit Kochsalz wird 5 Mal mit je 10 ml Chloroform extrahiert, diese vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel unter redu- ziertem Druck entfernt. Die Reinigung von Hydroxylamin (**1d**) erfolgt chromatographisch an Kieselgel.

(Reaktionsbedingungen vgl.: R.F. Borch, M.D. Bernstein, D.H. Dupont J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 2897-2904 oder A.O. Stewart et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1955-68)

3-(N-Hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (1e)

Zu 0.06 mol Ester (**1d**) gibt man unter Eiskühlung 130 ml konz. HCl und erwärmt 6 h unter Rückfluß (Ölbad: 150 °C). Nach dem Abkühlen wird die gelb-braun gefärbte Lösung unter reduziertem Druck eingeeengt, in ca. 30 ml Wasser aufgenommen und mit Ak- tivkohle behandelt, bis eine nahezu farblose Lösung entsteht. Diese wird erneut unter reduziertem Druck eingeeengt, mit ca. 30 ml Wasser aufgenommen und mit  $\text{NaHCO}_3$  ein pH-Wert von 4-5 eingestellt. Der ausfallende weiß bis beige Niederschlag wird filtriert und kann mit Wasser/Ethanol gewaschen werden. 3-N-(Hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (**1e**) entsteht da- bei in akzeptablen Ausbeuten und wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

3-N-Acetyl-3-N-(hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (1)

0.013 mol 3-(N-Hydroxylamino)-5-phenyl-pentylphosphonsäure (**1e**) wird in 20 ml Wasser vorgelegt und 4.51 g (0.044 mol) Es-

sigssäureanhydrid bei Zimmertemperatur dazu getropft. Nach 1.5-stündigem Rühren bei gleicher Temperatur stellt man mit 2 n NaOH einen pH-Wert von 2.5 ein, engt die Lösung unter reduziertem Druck ein, nimmt in 40 ml Wasser auf und engt erneut ein. Diese Prozedur wird einmal wiederholt. Dann wäscht man mehrmals mit Ether, wobei dieser per Dekantieren entfernt wird, löst in ca. 5-10 ml Ethanol und wiederholt das Waschen mit Ether. Die wäßrige Phase wird auf 50 ml aufgefüllt und mit 2 n NaOH ein pH-Wert von 6.5 eingestellt. Nach Abziehen flüchtiger Bestandteile unter reduziertem Druck wird zum Entfernen restlichen Wassers mit n-Butanol versetzt, das ebenfalls unter reduziertem Druck (bis Ölpumpenvakuum) entfernt wird. Das zurück bleibende Öl kocht man mit Isopropanol auf, das verworfen wird und zerreibt das zurück bleibende glasartige Harz zu einem Feststoff, der aus Methanol durch Zugabe größerer Mengen Aceton umkristallisiert werden kann.

#### Zu 2:

#### 3-N-Acetyl-3-N-(hydroxylamino)-5-cyclohexyl-pentylphosphonsäure (2)

Die Synthese von 2 folgt der unter 1 beschriebenen. Die einzige Änderung tritt im zweiten Reaktionsschritt auf, wo Bromethylcyclohexan anstelle von Benzylbromid eingesetzt wird. So erhält man nicht 3-Oxo-5-phenyl-pentylphosphonsäurediethylester (1b) sondern 3-Oxo-5-cyclohexyl-pentylphosphonsäurediethylester (2b), das wie oben beschrieben weiter behandelt wird.

#### Zu 3:

Mögliche Edukte sind die an C5 Phenyl, 2-Pyridyl oder 3-Pyridyl substituierten Pentan-2-one, die in der Literatur bereits beschrieben sind:

#### 5-Phenyl-2-pentanon (3a)

Nach Lit.: F.C. Montgomery, W.H. Saunders, Jr. J. Org. Chem. 1976, 41, 2368-72 wird zu 200 ml absolutem Ethanol 7.6 g Natrium gegeben. Nachdem sich dieses gelöst hat, tropft man 43 g (0.33 mol) Acetyl-essigsäureethylester innerhalb einer Stunde

zu, erhitzt eine Stunde unter Rückfluß, läßt 65 g 2-Phenylethylbromid langsam dazu tropfen und erhitzt erneut unter Rückfluß (21 h). Nach Abkühlen und Filtrieren wird destilliert. Das Produkt wird zunächst mit 350 ml 5 %igem Natriumhydroxyd 5 h auf 90 °C erwärmt, dann mit 150 ml 50 %iger Schwefelsäure 5 h bei gleicher Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wird 48 h stehen gelassen, mit Diethylether extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und **3a** schließlich destillativ in guter Ausbeute gewonnen (Sdp.: 132-134 °C, 17 Torr).

#### 5-(2-Pyridyl)-2-pentanon (**4a**)

Nach Lit.: F. Noel, Albertson J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2594-99 wird eine Reaktionsmischung aus 50 g Acetylaceton, 1.5 g Natrium und 108 g 2-Vinylpyridin 7 h unter Rückfluß erhitzt. Die Produkte lassen sich bei 1.1 Torr als gelbes Öl destillieren (Sdp.: 90 - 127 °C). Fraktionierte Destillation dieses Öls ergibt 11.9 g 5-(2-Pyridyl)-2-pentanon (**4a**) vom Siedepunkt 88 - 105 °C und 1.0 Torr.

#### 5-(3-Pyridyl)-2-pentanon (**5a**):

(nach: J.W. Tilley, P. Levitan, J. Lind, A.F. Welton, H.J. Crowley, L.D. Tobias, M. O'Donnell J. Med. Chem. 1987, 30, 185-93; Swern-Oxidation des Alkohols)  
59.5 ml Oxalylchlorid in 1.4 l absolutem Dichlormethan werden auf -60 °C gekühlt und 96 ml absolutes DMSO - gelöst in 280 ml absolutes Dichlormethan - langsam zugetropft. Nach 15-minütigem Rühren bei -60 °C tropft man 93 g 5-(3-Pyridyl)-2-pentanol in 470 ml des gleichen Lösungsmittels bei -60 °C zu. Nach 20-minütigem Rühren gibt man 396 ml Triethylamin langsam hinzu, rührt für weitere 20 min bei -60 °C und läßt auf Zimmertemperatur erwärmen. Schließlich gibt man die Reaktionslösung auf 700 ml Eiswasser, das zuvor mit NaOH-Pastillen versetzt wurde. Nach Trennen der Phasen wird die wäßrige, alkalische Phase 3 x mit je 300 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 4 x 500 ml Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeeengt. Nach Destillation erhält man in guter Ausbeute **5a** vom Sdp.: 98 - 104 °C, 0.2 Torr.

Brommethylphosphonsäurediethylester (3b)

(nach P.C. Crofts, G.M. Kosolapoff J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 5738-40)

126 g Triethylphosphit und 162 g Dibrommethan werden in einem Autoklaven 4 h auf 170 °C erhitzt. Aus der Reaktionsmischung läßt sich Brommethylphosphonsäurediethylester in mäßiger Ausbeute durch Destillation isolieren (Sdp.: ca. 50 °C, 0.05 Torr). Eine zweite fraktionierte Destillation wurde abgeschlossen.

Zu 3c, 4c und 5c:

Die Darstellung der 3-Oxo-2-(2-"X"ethyl)-butylphosphonsäurediethylester mit „X“ = phenyl, 2-pyridyl und 3-pyridyl erfolgt durch Erzeugen des thermodynamisch stabilisierten Trimethylsilylenolethers der Ketone **3a**, **4a** und **5a** und nachfolgende Umsetzung mit Brommethylphosphonsäurediethylester (**3b**):

3-Oxo-2-(2-phenylethyl)-butylphosphonsäurediethylester (3c)

(Exemplarische Umsetzung von **3a** mit Brommethylphosphonsäurediethylester. Diese über den thermodynamisch stabilisierten Trimethylsilylenolether verlaufende Reaktion läßt sich auf gleiche Weise mit **4a** und **5a** durchführen)

Darstellung der Trimethylsilylenolether; hier exemplarisch: 5-Phenyl-2-Trimethylsilyl-2-pentanol (3c')

Zu 0.3 mol Trimethylchlorsilan und 0.6 mol Triethylamin in 100 ml absolutem Dimethylformamid (DMF) tropft man 0.25 mol 5-Phenyl-2-pentanon (**3a**) und rührt 3 Tage bei einer Temperatur von 110 °C. Nach Verdünnen der Lösung mit 200 ml Pentan wäscht man 3mal mit je 300 ml NaHCO<sub>3</sub>-haltiger kalter wäßriger Lösung. Die organische Phase wird nun nacheinander mit kalter 1.5 molarer wäßriger HCl und mit kalter wäßriger NaHCO<sub>3</sub> Lösung gewaschen, wobei schnell gearbeitet werden muß. Nach Trocknen und Einengen unter reduziertem Druck bis zu maximalem Ölpumpenvakuum können Nebenprodukte und Edukte entfernt werden. Die Isolierung des thermodynamisch stabilisierten Enolethers **3c'** gelingt per Hochdruckflüssigkeitschromatographie an einer Diolphase (UV-Detektion, Laufmittel: Dichlormethan, tert-

Butylmethylether).

(Reaktionsbedingungen vgl.: H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall, H.D. Olmstead J. Org. Chem. 1969, 34, 2324 und I. Peterson Tetrahedron 1988, 44, 4207-19 sowie I. Fleming, I. Paterson Synthesis, 1979, 736-38.

Darstellung der 2-(2-"X"ethyl)-substituierten 3-Oxo-butylphosphonsäureester;

hier exemplarisch: 3-Oxo-2-(2-phenylethyl)-butylphosphonsäurediethylester (3c)

5.5 mmol  $\text{TiCl}_4$  in 5 ml absolutem Dichlormethan wird bei  $-20^\circ\text{C}$  unter Argon zu einer Lösung von 5 mmol O-silyliertem Enolat **3c'** und 6 mmol Brommethylphosphonsäurediethylester (**3b**) in 5 ml absolutem Dichlormethan getropft. Nach ca. einer Stunde gibt man die Reaktionslösung auf 25 ml wäßrige gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, extrahiert mehrmals mit Ether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$ , engt unter reduziertem Druck ein und reinigt das Produkt **3c** per Säulenchromatographie an Silicagel.

3-Oxo-2-(2-phenylethyl)-butylphosphonsäurediethylester (**3c**) sowie 3-Oxo-2-[2-(2-pyridyl)ethyl]-butylphosphonsäurediethylester (**4c**) und 3-Oxo-2-[2-(3-pyridyl)ethyl]-butylphosphonsäurediethylester (**5c**) lassen sich dann, wie bereits unter 1 beschrieben, durch Überführung ins Oxim, die Reduktion zum Hydroxylamin, die sich anschließende Hydrolyse und eine Acetylierung in die Produkte

3-Acetyl-3-(N-hydroxylamino)-3-methyl-2-(2-phenylethyl)-propylphosphonsäure (**3**)  
 3-Acetyl-3-(N-hydroxylamino)-3-methyl-2-[2-(2-pyridyl)ethyl]-propylphosphonsäure (**4**)  
 und 3-Acetyl-3-(N-hydroxylamino)-3-methyl-[2-(3-pyridyl)ethyl]-propylphosphonsäure (**5**)

überführen. Die Reaktionsbedingungen samt eingesetzter Relationen entsprechen den unter 1 beschriebenen.



# Patentansprüche

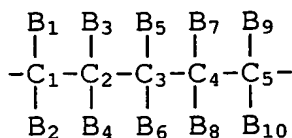
## 1. Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-9</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest, Halogen, OX<sub>1</sub> und OX<sub>2</sub> besteht,

wobei X<sub>1</sub> und X<sub>2</sub> gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy-C<sub>1-9</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-9</sub>-Alkinyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischen Rest besteht,

in der A der folgenden Formel (II) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, wobei sowohl die C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Hydroxy-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, und die restlichen vorliegenden Substituenten B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, Hydroxy-, Halogen-, Aminogruppen, C<sub>1-26</sub>-Alkylresten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-resten, C<sub>1-26</sub>-Alkoxy-C<sub>1-26</sub>-Alkylresten besteht oder beide Substituenten eines C-Atoms zusammen eine Oxogruppe bilden, wobei jeder C<sub>1-26</sub>-Alkylrest und jeder C<sub>1-26</sub>-Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt und gesättigt oder mit ein oder mehreren Doppelbindungen ungesättigt sein kann und mit Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein kann,

in der R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, Hydroxy-C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem

Acyl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, Halogen, OX<sub>3</sub> und OX<sub>4</sub> besteht,

wobei X<sub>3</sub> und X<sub>4</sub> gleich oder verschieden sind und aus Wasserstoff, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Hydroxy- C<sub>1-26</sub>-alkyl, substituiertem und unsubstituiertem Aryl, substituiertem und unsubstituiertem Aralkyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkenyl, substituiertem und unsubstituiertem C<sub>1-26</sub>-Alkynyl, substituiertem und unsubstituiertem Cycloalkyl, substituiertem und unsubstituiertem heterocyclischem Rest, einem Silyl, einem Kation einer organischen und anorganischen Base, insbesondere einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium und Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten, besteht, und deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Ester und Salze der Ester.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die phosphororganischen Verbindungen der Formel (II)



entsprechen, wobei

X<sub>1</sub> Wasserstoff ist und R<sub>2</sub> ein Acylrest, besonders bevorzugt ein Formylrest oder Acetylrest, ist und R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und A die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $X_3$  und  $X_4$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus  $OX_3$  und  $OX_4$  besteht, und  $X_3$  und  $X_4$  aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Wasserstoff, einem Metall der ersten, zweiten oder dritten Hauptgruppe des Periodensystems, Ammonium, substituiertem Ammonium, oder Ammoniumverbindungen, die sich von Ethylendiamin oder Aminosäuren ableiten.
4. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus drei Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$  besteht.
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß  $B_1$  und  $B_2$  zusammen oder  $B_7$  und  $B_8$  zusammen eine Oxogruppe bilden und die Kohlenstoffkette in A aus den vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht.
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette von A mit der Formel (II) aus vier Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  besteht und  $B_7$  oder  $B_8$  oder beide eine Hydroxygruppe sind.
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Kohlenstoffkette bevorzugt aus den 5 Kohlenstoffatomen  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$  besteht, wobei  $B_1$  und  $B_2$  zusammen eine Oxogruppe bilden und  $B_9$  oder  $B_{10}$  eine Hydroxylgruppe sind oder  $B_9$  und  $B_{10}$  zusammen ebenfalls eine Oxogruppe bilden.
8. Verbindung nach Anspruch 6 oder Anspruch 7 in Abhängigkeit von Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_3$  oder  $R_4$  oder beide Methylengruppen sind.
9. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an zumindest einer phosphororgani-

schen Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

10. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 9, gekennzeichnet durch mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.
11. Pharmazeutisches Präparat nach einem der Ansprüche 10 oder 11, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Sulfo-  
namid, Sulfadoxin, Artemisinin, Atovaquon, Chinin, Chloro-  
quin, Hydroxychloroquin, Mefloquin, Halofantrin, Pyrimetha-  
min, Artesin, Tetracycline, Doxycyclin, Proguanil, Metroni-  
dazol, Praziquantil, Niclosamid, Mebendazol, Pyrantel, Tia-  
bendazol, Diethylcarbazin, Piperazin, Pyrvinium, Metri-fo-  
nat, Oxamniquin, Bithionol und Suramin besteht.
12. Pharmazeutisches Präparat nach Anspruch 10, gekennzeichnet durch einen oder mehrere Bestandteile der Gruppe, die aus Peni-  
cilline, Benzylpenicillin (Penicillin G), Phenoxypenicilli-  
ne, Isoxazolylnenicilline, Aminopenicilline, Ampicillin,  
Amoxixillin, Bacampicillin, Carboxypenicillin, Ticarcillin,  
Temocillin, Acyalaminopenicilline, Azlocillin, Mezlocillin,  
Piperacillin, Apalcillin, Mecillinam, Cephalosporine, Cefa-  
zolin-Gruppe, Cefuroxim-Gruppe, Cefoxitin-Gruppe, Cefoxi-  
tin, Cefotetan, Cefmetazol, Latamoxef, Flomoxef, Cefotaxim-  
Guppe, Cefozidim, Ceftazidim-Gruppe, Ceftazidim, Cefpirom,  
Cefepim, übrige Cephalosporine, Cefsulodin, Cefoperazon,  
Oralcephalosporine der Cefalexin-Gruppe, Loracarbef, Cef-  
prozil, neuen Oralcephalosporinen mit erweitertem Spektrum,  
Cefixim, Cefpodoxim-Proxetil, Cefuroxim-Axetil, Cefetamet,  
Cefotiam-Hexetil, Cefdinir, Ceftibuten, andere  $\beta$ -Lactam-  
Antibiotika, Carbapenem, Imipenem /Cilastatin, Meropenem,  
Biapenem, Aztreonam,  $\beta$ -Lactamase-Hemmer, Clavulansäu-  
re/Amoxicillin, Clavulansäure/Ticarcillin, Sulbac-

tam/Ampicillin, Tazobactam/Piperacillin, Tetracycline, Oxytetracyclin, Rolitetraxyxlin, Doxycyclin, Minocyclin, Chloramphenicol, Aminoglykoside, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Spectinomycin, Makrolide, Erythromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Azithromycin, Dirithromycin, Spiramycin, Josamycin, Lincosamide, Clindamycin, Fusidinsäure, Glykopeptid-Antibiotika, Vancomycin, Tecoplanin, Pristinamycin-Derivate, Fosfomycin, Antimikrobielle Folsäureantagonisten, Sulfonamide, Co-Trimoxazol, Trimethoprim, andere Diaminopyrimidin-Sulfonamid-Kombinationen, Nitrofurane, Nitrofurantoin, Nitrofurazon, Gyrase-Hemmer (Chinolone), Norfloxacin, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin, Enoxacin, Fleroxacin, Pefloxacin, Lomefloxacin, Bay Y3118, Nitroimidazole, antimykobakterielle Mittel, Isoniazid, Rifampicin, Rifabutin, Ethambutol, Pyrazinamid, Streptomycin, Capreomycin, Prothionamid, Terizidon, Dapson, Clofazimin, Lokalantibiotika, Bacitracin, Tyrothricin, Polymyxine, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Mupirocin, antivirale Mittel, Acyclovir, Ganciclovir, Azidothymidin, Didanosin, Zalcitabin, Thiacytidin, Stavudin, Ribavirin, Idoxuridin, Trifluridin, Foscarnet, Amantadin, Interferone, Tibol-Derivate, Proteinase-Inhibitoren, Antimykotika, Polyene, Amphotericin B, Nystatin, Natamycin, Azole, Azole zur septischen Therapie, Miconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol, UK-109.496, Azole für lokale Anwendung, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Oxiconazol, Bifonazol, Flucytosin, Griseofulvin, Ciclopiroxolamin, Tolnaftat, Naftifin, Terbinafin, Amorolfen, Antrachinone, Betulinic acid, Semianthrachinone, Xanthone, Naphtoquinone, Aryaminoalkohole, Chinin, Quinidine, Mefloquin, Halofantrin, Chloroquin, Amodiaquin, Acridin, Benzonaphthyridin, Mepacrin, Pyronaridin, Dapson, Sulfonamide, Sulfadoxin, Sulfalene, Trimethoprim, Proguanil, Chlorproguanil, Diaminopyrimidine, Pyrimethamin, Primaquin, Aminoquinoline, WR 238,605, Tetracyclin, Doxycyclin, Clindamycin, Norfloxacin,

Ciprofloxacin, Ofloxacin, Artemisinin, Dihydroartemisinin, 10b artemether, Arteether, Atrtesunat, Atovaquon, Suramin, Melarsoprol, Nifurtimox, Stibogluconat-Natrium, Pentamidin, Amphotericin B, Metronidazol, clioquinol, Mebendazol, Niclosamid, Praziquantel, Pyrantel, Tiabendazol, Diethylcarbamazin, Ivermectin, Bithionol, Oxamniquin, Metrifonate, Piperazin, Embonat besteht.

13. Verwendung von phosphororganischen Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, die durch Viren, Bakterien, Pilze oder Parasiten hervorgerufen werden und als Fungizid, Bakterizid oder Herbizid bei Pflanzen.
14. Verwendung nach Anspruch 13 zur Behandlung von Infektionen, verursacht durch Bakterien, Viren, Pilze oder ein- oder mehrzellige Parasiten.
15. Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Infektionen, die durch Bakterien hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bakterien der Familie Propionibacteriaceae, insbesondere der Gattung Propionibacterium, insbesondere die Art Propionibacterium acnes, Bakterien der Familie Actinomycetaceae, insbesondere der Gattung Actinomyces, Bakterien der Gattung Corynebacterium, insbesondere die Arten Corynebacterium diphtheriae und Corynebacterium pseudotuberculosis, Bakterien der Familie Mycobacteriaceae, der Gattung Mycobacterium, insbesondere die Arten Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis und Mycobacterium avium, Bakterien der Familie Chlamydiaceae, insbesondere die Spezies Chlamydia trachomatis und Chlamydia psittaci, Bakterien der Gattung Listeria, insbesondere die Art Listeria monocytogenes, Bakterien der Art Erysipelthrix rhusiopathiae, Bakterien der Gattung Clostridium, Bakterien der Gattung Yersinia, der Spezies

*Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia ruckeri*, Bakterien der Familie *Mycoplasmataceae*, der Gattungen *Mycoplasma* und *Ureaplasma*, insbesondere die Art *Mycoplasma pneumoniae*, Bakterien der Gattung *Brucella*, Bakterien der Gattung *Bordetella*, Bakterien der Familie *Neisseriaceae*, insbesondere der Gattungen *Neisseria* und *Moraxella*, insbesondere die Arten *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* und *Moraxella bovis*, Bakterien der Familie *Vibrionaceae*, insbesondere der Gattungen *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* und *Photobacterium*, insbesondere die Arten *Vibrio cholerae*, *Vibrio anguillarum* und *Aeromonas salmonicida*, Bakterien der Gattung *Campylobacter*, insbesondere die Arten *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* und *Campylobacter fetus*, Bakterien der Gattung *Helicobacter*, insbesondere die Art *Helicobacter pylori*, Bakterien der Familien *Spirochaetaceae* und der *Leptospiraceae*, insbesondere der Gattungen *Treponema*, *Borrelia* und *Leptospira*, insbesondere *Borrelia burgdorferi*, Bakterien der Gattung *Actinobacillus*, Bakterien der Familie *Legionellaceae*, der Gattung *Legionella*, Bakterien der Familie *Rickettsiaceae* und Familie *Bartonellaceae*, Bakterien der Gattungen *Nocardia* und *Rhodococcus*, Bakterien der Gattung *Dermatophilus*, Bakterien der Familie *Pseudomonadaceae*, insbesondere der Gattungen *Pseudomonas* und *Xanthomonas*, Bakterien der Familie *Enterobacteriaceae*, insbesondere der Gattungen *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Salmonella*, *Serratia* und *Shigella*, Bakterien der Familie *Pasteurellaceae*, insbesondere der Gattung *Haemophilus*, Bakterien der Familie *Micrococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Micrococcus* und *Staphylococcus*, Bakterien der Familie *Streptococcaceae*, insbesondere der Gattungen *Streptococcus* und *Enterococcus* und Bakterien der Familie *Bacillaceae*, insbesondere der Gattungen *Bacillus* und *Clostridium* besteht, und bei der *Helicobacter*-Eradikationstherapie bei *Ulcera* des Magendarmtraktes.



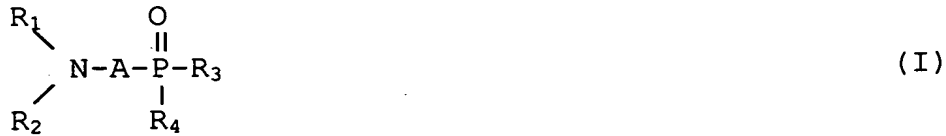
16. Verwendung nach Anspruch 14 zur Behandlung von Infektionen, die durch Viren hervorgerufen werden, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Viren der Gattung Parvoviridae, insbesondere Parvoviren, Dependoviren, Densoviren, Viren der Gattung Adenoviridae, insbesondere Adenoviren, Mastadenoviren, Aviadenoviren, Viren der Gattung Papovaviridae, insbesondere Papovaviren, insbesondere Papillomaviren (sogenannte Warzenviren), Polyomaviren, insbesondere JC-Virus, BK-Virus, und Miopapovaviren, Viren der Gattung Herpesviridae, insbesondere Herpes-Simplex-Viren, der Varizellen/Zoster-Viren, menschlicher Zytomegalievirus, Epstein-Barr-Viren, humanes Herpesvirus 6, humanes Herpesvirus 7, humanes Herpesvirus 8, Viren der Gattung Poxviridae, insbesondere Pockenviren, Orthopox- Parapox-, Molluscum-Contagiosum-Virus, Aviviren, Capriviren, Leporipoxviren, primär hepatotropen Viren, insbesondere Hepatitisviren, wie Hepatitis-A-Viren, Hepatitis-B-Viren, Hepatitis-C-Viren, Hepatitis-D-Viren, Hepatitis-E-Viren, Hepatitis-F-Viren, Hepatitis-G-Viren, Hepadnaviren, insbesondere sämtliche Hepatitisviren, wie Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-D-Viren, Viren der Gattung Picornaviridae, insbesondere Picornaviren, alle Enteroviren, alle Polioviren, alle Coxsackieviren, alle Echoviren, alle Rhinoviren, Hepatitis-A-Virus, Aphthoviren, Viren der Gattung Calciviridae, insbesondere Hepatitis-E-Viren, Viren der Gattung Reoviridae, insbesondere Reoviren, Orbiviren, Rotaviren, Viren der Gattung Togaviridae, insbesondere Togaviren, Alphaviren, Rubiviren, Pestiviren, Rubellavirus, Viren der Gattung Flaviviridae, insbesondere Flaviviren, FSME-Virus, Hepatitis-C-Virus, Viren der Gattung Orthomyxoviridae, insbesondere Influenzaviren, Viren der Gattung Paramyxoviridae, insbesondere Paramyxoviren, Morbillivirus, Pneumovirus, Masernvirus, Mumpsvirus, Viren der Gattung Rhabdoviridae, insbesondere Rhabdoviren, Rabiesvirus, Lyssavirus, viskulares Stomatitisvirus, Viren

der Gattung Coronaviridae, insbesondere Coronaviren, Viren der Gattung Bunyaviridae, insbesondere Bunyaviren, Nairovirus, Phlebovirus, Uukuvirus, Hantavirus, Hantaanvirus, Viren der Gattung Arenaviridae, insbesondere Arenaviren, lymphozytäres Choriomeningitis-Virus, Viren der Gattung Retroviridae, insbesondere Retroviren, alle HTL-Viren, humanes T-cell Leukämievirus, Oncornaviren, Spumaviren, Lentiviren, alle HI-Viren, Viren der Gattung Filoviridae, insbesondere Marburg- und Ebolavirus, Slow-Viren, Prionen, Onkoviren und Leukämieviren besteht.

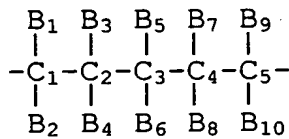
17. Verwendung nach Anspruch 14 zur Vorbeugung und Behandlung von Infektionen verursacht durch einzellige Parasiten, nämlich Erreger der Malaria, der Schlafkrankheit, der Chagas-Krankheit, der Toxoplasmose, der Amöbenruhr, der Leishmaniosen, der Trichomoniasis, der Pneumozystose, der Balantidiose, der Kryptosporidiose, der Sarkozystose, der Akanthamöbose, der Naeglerose, der Kokzidiose, der Giardiose und der Lambliose.

# Zusammenfassung

Phosphororganische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



wobei A der folgenden Formel (II) entspricht:



wobei ein oder mehrere der Kohlenstoffatome, ausgewählt aus der Gruppe C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, mitsamt ihren Substituenten auch wegfallen können, und mindestens ein vorliegender Substituent von B<sub>1</sub> bis B<sub>10</sub> eine C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-(C<sub>0-9</sub>)-alkylgruppe ist, wobei sowohl die C<sub>3-8</sub>-Cycloalkylgruppe als auch die C<sub>0-9</sub>-Alkylgruppe ein oder mehrere Doppelbindungen aufweisen können und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Cycloalkylgruppe durch Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome ersetzt sein können, und wobei sowohl die Cycloalkylgruppe als auch die Alkylgruppe mit Wasserstoff-, Halogen-, Amino-, Oxogruppen mit verzweigten oder unverzweigten C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen substituiert sein können, wobei die C<sub>1-9</sub>-Alkylgruppen und C<sub>2-9</sub>-Alkenylgruppen mit Wasserstoff-, Hydroxy-, Amino-, Halogen- und Oxogruppen substituiert sein können, pharmazeutische Präparate, die diese Verbindungen enthalten, sowie ihre Verwendung zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei Mensch und Tier, verursacht Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten und als Fungizid, Bakterizid und Herbizid bei Pflanzen.